

THESIS

MARBURG

1965

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwaiger

Blutgerinnungsveränderungen durch Blutersatzflüssigkeiten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Harald Riedel

aus Niederfrohna, Kr. Chemnitz

Marburg 1965

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwaiger

Blutgerinnungsveränderungen durch Blutersatzflüssigkeiten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Harald Riedel

aus Niederfrohna, Kr. Chemnitz

Marburg 1965

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Angenommen von der Med. Fakultät der Universität Marburg/Lahn
am 13. Dezember 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. O. Braun-Falco

Referent: Prof. Dr. H. Oehmig

Correferent: Prof. Dr. W. Schmid

GLIEDERUNG

Einleitung

Hauptteil

I. Untersuchungsmaterial

1. Patientengut
2. Infusionslösungen

II. Praktische Ausführung

1. Versuchsanordnung
2. Blutentnahmetechnik
3. Untersuchungsmethoden

III. Ergebnisse

1. Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse
2. Statistik
3. Graphische Darstellung der Einzelergebnisse

IV. Diskussion

Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

E i n l e i t u n g

Plasmaexpander sind Infusionslösungen, die hochmolekulare Stoffe in kolloidaler Lösung enthalten. Sie werden durch einen dem Plasma entsprechenden onkotischen Druck bei intravenöser Verabfolgung deutlich und anhaltend kreislaufwirksam (23, 54, 68) und hinterlassen bei der heute üblichen klinischen Anwendung nach LINDNER keine morphologisch nachweisbaren Schädigungen (47).

Den Plasmaexpandern kommt durch ihre blutgruppenunabhängige Verwendbarkeit und ihren breiten Indikationsbereich - akuter Volumenmangelschock, Narkosevorbereitung, postoperative Kreislauftherapie - große therapeutische Bedeutung zu (34, 43, 44, 49, 55, 61).

Neben der gewünschten Kreislaufwirksamkeit ist es denkbar, daß die Plasmaexpander auch andere physiologische Mechanismen beeinflussen. Da es sich bei dem behandelten Patientengut *sui generis* um thrombosegefährdete Patienten handelt, liegt es nahe, einen Einfluß auf die "Gerinnung" zu untersuchen.

Die italienische Forschungsgruppe unter BEDARIDA et al. (3) fand zwei Stunden nach Gabe von 1000 ml Haemaccel in allen Fällen eine Verkürzung der Recalcifizierungs- und Gerinnungszeit. Der Haematokrit fiel um ungefähr 10 %. Nach sechs Stunden normalisierten sich die Werte.

CAVAZZA und CATANZARITI (10) stellten nach Haemaccelapplikation eine Verkürzung der Prothrombinzeit fest. Demgegenüber stehen die Befunde von EUFINGER und EICHLER (16), die bei vergleichenden Untersuchungen von Haemaccel, Macrodex und Rheomacrodex bei allen Lösungen eine mäßige Abnahme des Quickwertes ermittelten.

Man kann die Befunde von EICHLER (16) jedoch schlecht mit denen von BEDARIDA (3) vergleichen, da der erstere die Lösung innerhalb von einer Stunde und der zweite innerhalb von vier Stunden infundierte.

Andere Arbeitsgruppen fanden keinen oder keinen "nennenswerten" Einfluß auf die "Gerinnung" (6, 18, 21, 30, 36, 42, 58). Dazu gehört auch FROESCHLIN (18). Er hat den Quickwert und die Gerinnungszeit nach LEE-WHITE untersucht und hat bei sieben von vierzehn Patienten nach der Infusion von 500 oder 1000 ml Haemaccel eine erhöhte Gerinnungsaktivität gemessen. Seine Aussage bezieht sich auf das arithmetische Mittel aller Werte vor und nach der Infusion. Da die Ausgangslage der Gerinnungsaktivität individuell sehr verschieden ist und unterschiedliche Mengen verwandt wurden, sagt der Vergleich der arithmetischen Mittelwerte nichts über das tatsächliche Geschehen aus. Bei einigen Forschern bleibt auch offen, welche Untersuchungsmethoden sie verwandten und was sie unter einem "nennenswerten" Einfluß auf die Gerinnung verstehen.

Auch über die Wirkung von Dextran auf die Gerinnung liegen zahlreiche Untersuchungen vor. So zeigte schon 1951 LAURELL (46) in vitro und in vivo, daß Dextran in therapeutischen Konzentrationen einen fibrinoplastischen Effekt im Sinne FERGUSONS (17)⁺ hat, aber die Thrombinbildung verzögert. Er hat zwar keine Gesamtgerinnungsbestimmung vorgenommen, aber er meinte, die verschiedenen Effekte würden sich gegenseitig aufheben. Dafür sprechen nach seiner Meinung die klinischen Erfahrungen, die weder eine vermehrte Blutungstendenz noch eine Thromboseneigung beinhalten.

BURSTEIN (8) reihte nach seinen Versuchen mit Hühnerplasma Dextran ebenfalls in die Gruppe der fibrinoplastischen Substanzen ein. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen 1953 VIERECK und KÖHLER (67) bei Untersuchungen mit Rinderoxalatplasma. Sie beobachteten in vitro, daß der hemmende Einfluß von Heparin auf die zweite Phase der Gerinnung durch Dextran und PVP abgeschwächt wird.

1954 beschrieben CARBONE et al. (9) erstmals einen Blutstillungsdefekt nach einer Dextraninfusion. Um die Ursache zu klären, setzte das Team drei Versuchsreihen an: Die erste Gruppe

+) Fibrinoplastischer Effekt nach FERGUSON = Beschleunigung der Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin.

erhielt täglich 1000/1500 ml Dextran (bis zu insgesamt 6500 ml) bis die Blutungszeit mehr als zehn Minuten betrug. Die Prothrombinaktivität war dann deutlich vermindert, der Fibrinogenspiegel auf die Hälfte abgefallen, die Thrombocytenzahl nicht unter 150 000 und die Gerinnungszeit nicht anormal. Bei der zweiten Gruppe, die 500 ml 6 %iges Dextran erhielt, fiel nur die Prothrombinaktivität auf 85 % des Normalen ab. Bei der dritten Gruppe, der 1000 ml Dextran in einer einzigen Infusion appliziert wurden, entwickelten von 50 Patienten 14 innerhalb von neun Stunden nach der Infusion eine Blutungszeit von mehr als zehn Minuten.

Die Autoren sind der Meinung, daß es sich um eine lokale Störung der Haemostase handelt, weil erstens die Prothrombinaktivität nie unter 10 % des Normalen abgefallen war und zweitens das Maximum der Volumenvermehrung nicht mit der Verlängerung der Blutungszeit gleichlief.

SEEGERS (66) beobachtete 1955 mit Rinderblut, daß Dextran in bestimmten Konzentrationen die Threoneaktivität aufhebt. Das ist eine Bestätigung der Ergebnisse von LAURELL (46) mit anderen Mitteln.

JACOBÆUS (41) kam bei seinen Untersuchungen am Menschen auch zu diesem Ergebnis. Er ermittelte nach Infusion von 500 bis 2000 ml eines Dextranpräparates mit einem mittleren Molekulargewicht von 83000 eine Verminderung der Prothrombin-, Proaccelerin- und Proconvertinaktivität, sowie eine Verkürzung der Thrombinzeit.

In der jüngeren Literatur finden sich die schon erwähnte Arbeit von EUPINGER und EICHLER (16), die sich aus dem schon angeführten Grunde schlecht zum Vergleich eignet und eine schwedische Arbeit von NILSSON und EIKEN (53). Die beiden Forscher haben Hunden Dextran verschiedener Molekulargewichte in einer Dosis von 1,5 g pro kg Körpergewicht gegeben. Bei einem mittleren Molekulargewicht von 60000 fiel die Thrombo-

cytenzahl in keinem Falle auf pathologische Werte ab. Die Blutungszeit wurde nicht beeinflusst. Der Prothrombinverbrauch stieg um 10 %. Die Faktoren V, VII und VIII fielen nicht ab. Die Thrombinzeit war auch hier verkürzt.

1949 berichteten CHEVALLIER, GUILLOT und FIEHRER (11) von einer blutstillenden Wirkung von 500 ml einer 3,5 %igen Polyvinylpyrrolidonlösung bei zwei Fällen mit spontaner Haemophilieblutung.

Auch HUMMEL und HALSE (40) stellten 1951 im Mäuseschwanztest eine blutstillende Wirkung von PVP (4 %ig) und anderen Kolloiden bei gleichzeitiger Verlängerung der Recalzifizierungszeit fest. In weiteren Arbeiten setzten sich HUMMEL und HALSE (38, 39) mit den theoretischen Grundlagen ihrer Ergebnisse auseinander. Sie beobachteten bei Kaninchen nach i.v. Gabe von PVP eine Verkürzung der Blutungszeit bis 50 % und der Gerinnungszeit bis 10 %. Die Verkürzung der Blutungszeit führen sie auf den thrombocytenlabilisierenden Effekt der Kolloide zurück.

Außerdem liegen die Aussagen von CLERK (12), HECHT und WEESE (32), GUILLOT und FIEHRER (24) und WILDEGANS (69) vor, die keinen Einfluß auf die Blutgerinnung feststellten.

HUMMEL und HALSE (40) haben zwar beim Mäuseschwanztest auch einen blutstillenden Effekt der 2,6 %igen Gelatine - entspricht etwa dem Plasmagel (3 %ig) - festgestellt, aber bei ihren in vitro-Versuchen verringerte diese Gelatine die Gerinnungsaktivität menschlichen Oxalatplasmas. Den gleichen Effekt zeigen auch die Befunde von BLUDAU und LENDLE (4), die bei Kaninchen nach Plasmagelapplikation eine Verlängerung der Gerinnungszeit beobachteten.

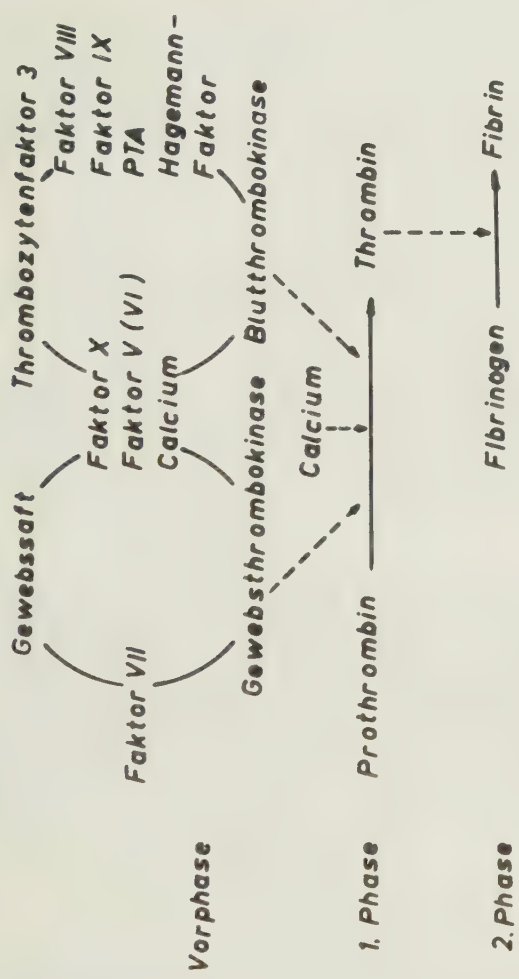
Über Sterofundin und Gerinnung haben EUFINGER und EICHLER (16) in ihrer vergleichenden Arbeit berichtet. Wenn 1000 ml Sterofundin innerhalb von 60 min. infundiert werden, so sinken der Quickwert und das Prothrombin um etwa 15 %, das Fibrinogen um etwa 20 %, Faktor V und Faktor IX um etwa 10 % und Faktor VIII

um 25 %. Das Antithrombin und der Faktor VII bleiben nahezu unverändert. Nach fünf Stunden haben sich der Quickwert, Faktor V und Faktor VIII weitgehend normalisiert, während sich die Faktoren VII und IX weiter verringern. Der Prothrombin- und der Fibrinogenspiegel bleiben auf dem unmittelbar nach der Infusion gemessenen Niveau. Bei der Betrachtung dieser Ergebnisse muß man berücksichtigen, daß die Infusion besonders rasch erfolgte.

Wie aus der oben stehenden Literaturübersicht hervorgeht, liegen bereits zahlreiche Untersuchungen über den Einfluß von Plasmaexpandern auf die "Gerinnung" vor. Ein Teil der Ergebnisse ist aber für die Praxis nicht mehr direkt verwertbar, weil das Molekulargewicht der verwandten Lösungen nicht mehr dem der heute handelsüblichen Plasmaersatzflüssigkeiten entspricht. Von den Ergebnissen der Tierversuche läßt sich nicht unmittelbar auf die Reaktion des Menschen schließen, weil artspezifische Besonderheiten bestehen. Beispielsweise führt die Applikation von PVP bei Hunden zum Schock, während sie vom Menschen vertragen wird (48). Die Versuchsergebnisse der in vitro-Untersuchungen bedurften noch einer Bestätigung durch entsprechende Tests am Menschen.

Unser Ziel war es, bei der üblichen Infusionsgeschwindigkeit die Einflüsse von therapeutischen Dosen der heute gebräuchlichen Plasmaersatzmittel auf die Gesamtgerinnungsaktivität und die einzelnen Phasen der Gerinnung zu untersuchen. Wir verwandten für die Bestimmung der Gesamtgerinnungsaktivität den Thrombelastographen, für die Vorphase den Plasmathrombokinasebildungstest, für die erste Phase den Quicktest und für die zweite Phase die Thrombinzeit. Da die Verdünnung des Blutes als ein Maß für die im Kreislauf befindliche Menge der Plasmaersatzlösungen gelten kann, haben wir außerdem den Haemoglobingehalt und den Haematokrit bestimmt.

Um Mißverständnissen vorzubeugen, bringen wir zunächst noch das Gerinnungsschema von EGLI (15), das als Diskussionsgrundlage dienen soll.



Gerinnungsschema nach EGLI

H a u p t t e i l

I. Untersuchungsmaterial

1. Patientengut

Als Versuchspersonen dienten uns Patienten im Alter von 30 bis zu 73 Jahren, die im Rahmen der praeoperativen Kreislauftherapie Plasmaexpander erhielten. Wir führten unsere Untersuchungen nur an Patienten ohne primäre Gerinnungsstörungen und ohne Leberschäden durch, um möglichst gleichartige Versuchsbedingungen zu haben.

2. Infusionslösungen

Wir benutzten als Infusionslösungen Haemaccel, Macrodex, Periston, Plasmagel und Sterofundin, die nachstehend einzeln aufgeführt werden.

a) Haemaccel:

3,5 %ige Lösung eines Polymerisates aus abgebauter Gelatine, mittleres Molekulargewicht 35000

Elektrolyte:	Na	145	mval/l	
	K	5,1	mval/l	pH = 7,1
	Ca	12,5	mval/l	
	Cl	162,6	mval/l	

Halbwertszeit nach HAVERS et al. (30) und MOELLER (51) gleich 4 - 5 Stunden. Beim Menschen deutlicher therapeutischer Effekt (52, 59), wird nicht im RES gespeichert, keine allergischen Reaktionen (58).

b) Macrodex:

6 %ige Dextranlösung, mittleres Molekulargewicht 60000

Elektrolyte:	Na	140	mval/l
	K	10	mval/l
	Ca	5	mval/l
	Cl	103	mval/l
	Mg	3	mval/l
	Laktat	55	mval/l

90 % der Moleküle haben 1,6-Verknüpfungen, der Rest hat 1,3-Bindungen, Halbwertszeit etwa 6 Stunden (37, 62), 25 % werden in den ersten Stunden durch die Nieren ausge-

schieden (5), geringe Ausscheidung auch durch den Darm (1,7), Dextran wird im Organismus vollständig abgebaut (2, 56, 57, 60).

c) Periston:

4 %ige Lösung von Polyvinylpyrrolidon, mittleres Molekulargewicht 30000

Elektrolyte:	Na	122,98 mval/l	
	K	5,64 mval/l	pH = 5-6
	Ca	9,00 mval/l	
	Cl	134,75 mval/l	
	Mg	0,11 mval/l	
	HCO ₃	2,98 mval/l	

80 bis 95 % des Peristons werden im Harn ausgeschieden (31), in den ersten 6 Stunden nach der i.v. PVP-Belastung werden 50 % im Harn festgestellt (35), Beschleunigung der BKS durch PVP (12, 24, 45), vorübergehende Ablagerung der PVP-Moleküle in Leber, Nieren und RES. .

d) Plasmagel:

3 %ige Gelatinelösung, mittleres Molekulargewicht 35000 - 40000

Elektrolyte:	Na	120	mval/l
	Ca	27	mval/l
	Cl	147	mval/l

Nach 12 Stunden ist ein Drittel des infundierten Plasmas wieder ausgeschieden worden, die vorübergehende geringgradige Beeinflussung der Nierenfunktion bildet sich innerhalb weniger Tage zurück (22), beschleunigt BKS (4).

e) Sterofundin SKL:

Zusammensetzung: Glucose 46 g/l, Lävulose 46 g/l

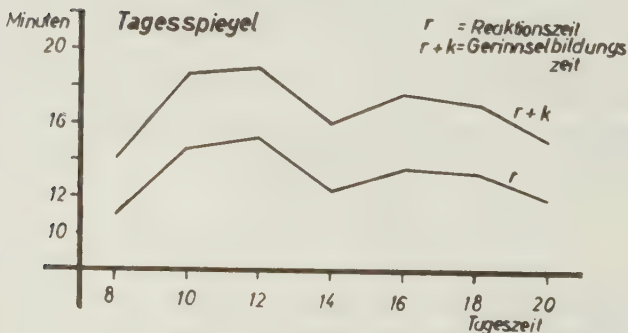
Elektrolyte:	Na	19,3	mval/l
	Cl	19,3	mval/l.

II. Praktische Durchführung

1. Versuchsanordnung

Es wurden jeweils 1000 ml der betreffenden Lösung in einem Zeitraum von ca. 5 Stunden infundiert. Die Tropfgeschwindigkeit betrug 70/min.. Am Morgen wurde zunächst aus einer Armvene das Blut für den Ausgangswert mit einer silikonisierten Flügelkanüle entnommen. Durch diese Kanüle wurde anschließend sofort infundiert. Direkt nach Beendigung der Infusion wurde eine andere Vene ebenfalls mit einer silikonisierten Flügelkanüle punktiert. Die letzte Abnahme erfolgte 5 Stunden nach der Infusion. Die Abnahmezeiten lagen bei 9, 14 und 19 Uhr und somit außerhalb der von WULF (70) beschriebenen Tagesschwankungen der Gesamtgerinnungsaktivität.

Erfahrungsgemäß wirken die Plasmaexpander länger als fünf Stunden; deshalb wäre eine weitere Kontrolle nach 24 Stunden interessant gewesen. Diese war jedoch nicht möglich, da ein großer Teil unserer Patienten am Tage nach der Infusion operiert wurde und am Abend vorher die Praemedikation erhalten hatte, die auf die Gerinnung auch einen Einfluß hat (25).



2. Blutentnahmetechnik

Mittels einer silikonisierten Flügelkanüle punktierten wir eine Armvene. Um Gewebsthrombokinasespuren zu beseitigen, verwarfen wir die ersten Blutstropfen und ließen dann der Reihe nach 2,0 ml für das Thrombelastogramm (TEG), 4,5 ml für Quick und Thrombinzeit in silikonisierte, graduierte Zentrifugengläschen einlaufen, in die jeweils 0,5 ml Natriumcitrat vorgelegt worden waren. Für den Biggstest ließen wir noch 5 ml Vollblut in ein separates Glas einlaufen.

Anschließend gaben wir noch ein paar Tropfen für die Haemoglobin- und die Haematokritbestimmung auf ein Uhrglasschälchen, von dem wir sofort die Pipetten füllten. Das Blut wurde gleich nach der Entnahme verarbeitet.

3. Untersuchungsmethoden

a) TEG

Prinzip: Die Thrombelastographie ist eine Methode zur physikalischen Analyse des Blutgerinnungsvorganges, wobei während aller Gerinnungsphasen die Scherelastizität des Fibringerinnsels fortlaufend erfaßt wird (26, 27). Man kann sowohl Plasma als auch Vollblut verwenden. Da bei Vollblut die Gerinnung bereits auf dem Weg vom Patienten zum Thrombelastographen in Gang gekommen wäre, haben wir uns für Plasma entschieden.

Reagenzien: Citratplasma 0,5 auf 2,5 ml, CaCl_2 1,29 %ig.

Verarbeitung: Das Citratblut wurde bei 700 U/min. 3 min.

zentrifugiert. Bei dieser Umdrehungszahl bleiben in dem überstehenden Plasma die Thrombocyten erhalten. Von dem Plasma wurden 0,3 ml in die vorgewärmte Küvette pipettiert und mit 0,06 ml einer 1,29 %igen CaCl_2 -Lösung mittels einer Tuberkulinspritze recalcifiziert. Es wurde sofort die Stoppuhr betätigt, der Stempel in das Substrat eingetaucht und mit Paraffin abgedeckt. Die Schwingungen des Lichtzeigers wurden genau beobachtet und die r-Zeit und r+k-Zeit registriert.

Auswertung: Nach HARTERT (28) verursachen Defekte im Gerinnungsfermentsystem eine starke Verlängerung der r-Zeit.

Störungen der Thrombocyten und der Fibrin- bzw. Gerinnselstrukturformierung verringern die Thrombusfestigkeit und gehen vorwiegend in die r+k-Zeit und in die Maximalamplitude ein.

b) Plasma-Thrombokinasebildungstest

nach BIGGS, DOUGLAS und McFARLANE mod. nach
SCHWICK (64).

Prinzip: Es handelt sich hierbei um eine Zweiphasenmethode, mit der hauptsächlich Störungen der Vorphase erfaßt werden. In der ersten Phase dieses Tests erfolgt die Thromboplastinbildung, und in der zweiten Phase wird dessen Aktivität an Substratplasma getestet.

Reagenzien: Alluminiumhydroxyd-Plasma 1:5 (Patient)
Thrombocyten suspension
CaCl₂-Lösung (0,025 mol)
Serum (Patient)
Substratplasma
Veronalpuffer (pH 6,7)

Ausführung: Es wird zunächst ein Testansatz aus je 0,3 ml
Alluminiumhydroxyd-Plasma
(enthält Faktor V und VIII)
(Prothrombinfrei)
Serum (enthält Faktor VII, IX und X)
Thrombocyten suspension (Thrombocytenfaktor 3 u. 4)
und CaCl₂ hergestellt, eine Stoppuhr betätigt.

Nach ein, zwei, drei usw. Minuten werden aus diesem Ansatz mit einer Tuberculinspritze je 0,1 ml entnommen und in die im Wasserbad bereitstehenden Röhrchen gespritzt. Diese enthalten je 0,1 ml Substratplasma und 0,1 ml Veronalpuffer. Sofort nach dem Einspritzen des Ansatzgemisches wird eine zweite Stoppuhr betätigt und mit einer Platinöse die Zeit bis zum Auftreten des ersten Fibrinfadens gestoppt.

Auswertung: Je mehr Thrombokinase in der ersten Phase des Versuches entsteht, desto kürzere Gerinnungszeiten werden in der zweiten Phase bei der Recalcifizierung des Substratplasma erhalten. Da nur das Plasma und das Serum vom Patienten stammen, kann ein veränderter Ausfall des Gesamttestes nur durch eine Veränderung der Faktoren V, VIII, IX und X verursacht sein.

c) Thromboplastinzeit nach Quick (33/63)

Prinzip: Es handelt sich um eine Einphasenbestimmung von Faktoren der ersten Gerinnungsphase, wobei dem Citratplasma außer Calciumionen noch eine Thromboplastinlösung zugesetzt wird.

Reagenzien:

Natriumcitratlösung (3,8 %ig)

Calciumchloridlösung (0,025 mol)

Thromboplastin (Roche)

Ausführung: Das Citratblut (0,5 ml Citrat auf 5 ml Blut) wird 15 min. bei 3000 U/min. zentrifugiert. In drei Reagenzgläser gibt man je 0,1 ml Citratplasma und wärmt dies im Wasserbad 1 min. vor. Anschließend wird aus den im Wasserbad bei 37° C bereitstehenden Thromboplastin- und CaCl₂-Lösungen mit der Tuberculinspritze je 0,1 ml aufgezogen, dem Plasma zugesetzt, eine Stoppuhr betätigt und die Zeit bis zum Auftreten des ersten Fibrinfadens gestoppt.

Auswertung: Die Ergebnisse werden aus einer Eichkurve mit einem doppelt logarithmischen Koordinatensystem entnommen, in das auf der Abszisse die Gerinnungszeit in Sekunden und auf der Ordinate die Plasmaverdünnung in % eingetragen sind. Außer Prothrombin sind noch die die Thrombinbildung beschleunigenden Umwandlungsfaktoren des Plasmas (Faktor V, VII und X) sowie Antithrombin II und Fibrinogen beteiligt. Eine Erniedrigung wird bei Verminderung eines oder mehrerer gerinnungsfördernder Faktoren oder bei starker Vermehrung der Antithrombine (hauptsächlich Heparin) beobachtet. Eine Erhöhung wird bei Vermehrung eines oder mehrerer Gerinnungsfaktoren registriert.

d) Thrombinzeit (65)

Prinzip: Es werden die Plasmagerinnungszeiten nach Zugabe standardisierter Thrombinlösungen gemessen.

Reagenzien:

Citratplasma (0,5 ml Citrat auf 5 ml Blut)

Testthrombin ("Roche")

Ausführung: Es werden in drei Röhrchen je 0,1 ml Citratplasma pipettiert und bei 37° C im Wasserbad 1 min. vorgewärmt. Dann gibt man mit der Tuberculinspritze 0,1 ml der standardisierten Thrombinlösung zu, setzt die Stoppuhr in Gang und mißt die Zeit bis zum Auftreten des ersten Fibrinfadens.

Auswertung: Die Thrombinzeit wird beeinflusst durch Fibrinogen, Heparin, Antithrombin III und Antithrombin VI.

e) Haemoglobinbestimmung im Blut (50)

(mit Photometer "EPPENDORF")

Prinzip: Durch Caliumferricyanid wird Haemoglobin zu Haemiglobin oxydiert. Daraus entsteht dann mit Kaliumcyanid Cyanhaemiglobin, das sich durch besonders stabile Färbung auszeichnet.

Reagenzien:

Natriumhydrogencarbonat	1,0 g
Kaliumhexacyanoferrat	200 mg
Kaliumcyanid	50 mg
Aqua dest.	ad. 1000 ml

Ausführung: In ein Reagenzglas werden 5 ml der oben angegebenen Transformationslösung gegeben, dann werden in einer Kapillarpipette 0,02 ml Blut aufgezogen, abgewischt und in die Transformationslösung hineingeblasen. Durch mehrmaliges Aufziehen der Flüssigkeit wird das Blut vollständig aus der Pipette entfernt. Man schüttelt gut um, läßt die Mischung 30 min. stehen und mißt die Extinktion gegen die Transformationslösung.

Berechnung:

$$g \text{ Hb} / 100 \text{ ml Blut} = \frac{G \text{ Hb} / 100 \text{ ml St} \cdot E \text{ Bl}}{E \text{ St}}$$

St = Standardlösung

E Bl = Extinktion des Blutcyanhaemiglobins

E St = Extinktion der Standardlösung.

Wir haben mit dem Filter "546 μ ", Schichtdicke 1 cm, gearbeitet. 16 g Hb/100 ml = 100 % Hb-Einheiten.

f) Haematokrit (50)

Prinzip: Bestimmung des prozentualen Anteils der festen Bestandteile des Blutes durch Zentrifugieren.

Reagenzien: Natriumcitrat 3,8 %ig

Ausführung: Man zieht mit einer Haematokritkapillare Blut bis zur Markierung auf und dann noch etwas Natriumcitrat nach, um die Gerinnung des Blutes zu vermeiden. Die Kapillare wurde in einen Spezialaufsatz geklemmt, um das Auslaufen zu verhindern und dann 30 min. bei 3000 U/min. zentrifugiert.

Auswertung: Das Blutkörperchenvolumen wurde direkt an der Scaleneinteilung abgelesen. Zur Sicherheit wurden Doppelbestimmungen durchgeführt.

III. E r g e b n i s s e

1. Auswertung unserer Ergebnisse

Da es bei diesen Untersuchungen nur auf die relative Änderung der Gerinnungsfähigkeit unter dem Einfluß der Infusionslösungen ankam, haben wir die Ausgangswerte gleich 100 % gesetzt und die betreffenden zweiten und dritten Werte darauf bezogen. Außerdem wurde, um die Auswertung der Ergebnisse zu erleichtern, mit % der Gerinnungsaktivität gearbeitet. Dadurch laufen im Gegensatz zu den in der Praxis üblichen Größen TEG- und Quick-Prozent parallel.

2. Statistik

Wir haben mit der Formel (19) gerechnet:

$$Q = \frac{\bar{x}_2 - \bar{x}_1}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}}$$

Q	=	Urteilszahl
$\bar{x}_1$	=	Mittelwert direkt nach
$\bar{x}_2$	=	Mittelwert 5 h nach
σ_1	=	Streuung von 1
σ_2	=	Streuung von 2
n	=	Zahl der Einzelmessungen
P	=	Irrtumswahrscheinlichkeit.

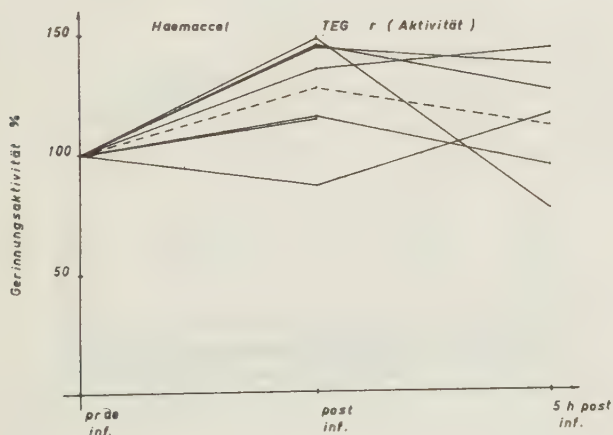
Die entsprechenden P-Werte wurden aus der GEIGY-Tabelle (20) entnommen.

Es war schwierig unsere Werte statistisch zu sichern, weil der Ausgangswert, den wir gleich 100 % gesetzt haben, natürlich keine Streuung aufweist. So konnten wir nur versuchen, die Änderung direkt nach der Infusion gegen die 5 Stunden nach der Infusion zu sichern. Wenn beide Veränderungen gleich sind, ist $\bar{x}_1 - \bar{x}_2 = 0$ und somit die Q-Berechnung nicht möglich. Um dennoch eine Signifikanzberechnung anstellen zu können, haben wir einen Bezugswert benutzt, der - wie folgt - ermittelt wurde: Wir nahmen an, daß sich mit dem Verschwinden der Lösung aus dem Kreislauf die Gerinnungsaktivität wieder linear dem Ausgangswert nähert und bildeten für jedes Kriterium bei jeder Infusionslösung das arithmetische Mittel aus allen Werten $\bar{x}_2$

und den Ausgangswerten. Die Summe aller Mittelwerte teilten wir durch n und erhielten so den Bezugswert $\mathcal{L}_B$ mit der Streuung σ_B . Mit diesen Werten errechneten wir dann nach der oben stehenden Formel die Q-Werte von $\mathcal{L}_1$ und $\mathcal{L}_2$ gleich Q_1B und Q_2B . Da der Bezugswert zwangsläufig mehr oder weniger weit vom Ausgangswert entfernt ist, war es auch damit nicht in allen Fällen möglich, die Signifikanz der Werte zu beweisen. Wir stellen deshalb unsere Einzelergebnisse graphisch dar.⁺⁾

3. Einzelergebnisse

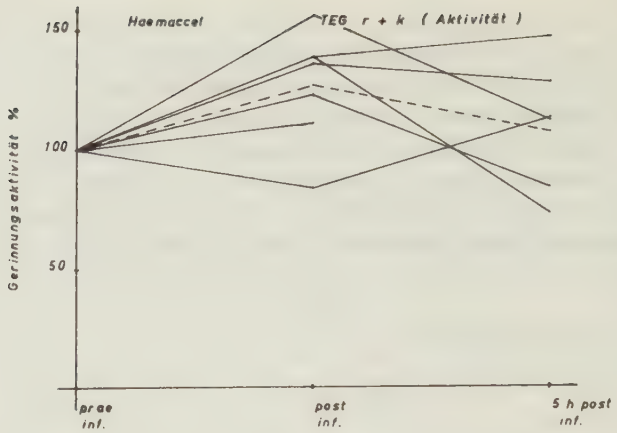
a) H a e m a c c e l



$$\mathcal{L}_1 = 128 \% (P_1B < 0,05)$$

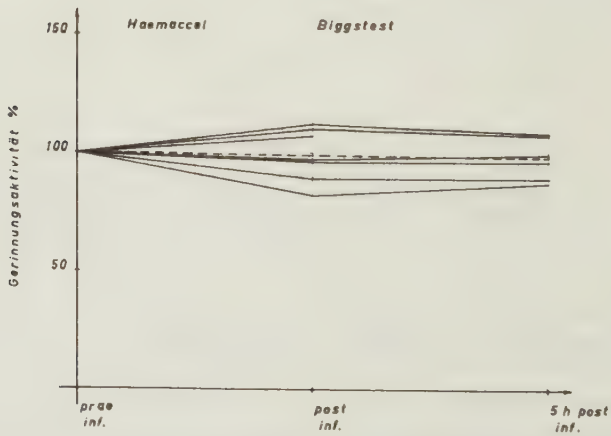
$$\mathcal{L}_2 = 112 \% (P_2B < 0,6) \quad (P_1 - \mathcal{L}_2 < 0,2)$$

^{+) Da wir nur drei Meßpunkte haben, sagen unsere Kurven nichts über den genauen zeitlichen Verlauf der Gerinnungsvorgänge aus. Sie geben lediglich über die relativen Veränderungen der Gerinnungsaktivität bei den einzelnen Patienten direkt und fünf Stunden nach Beendigung der Infusion Auskunft.}



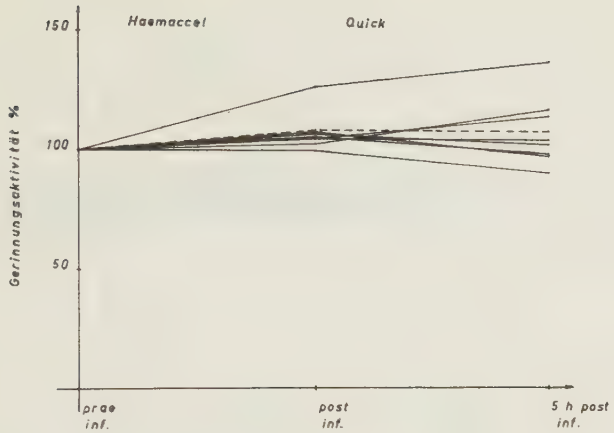
$$\alpha_1 = 127 \% \quad (P_1^B < 0,05)$$

$$\alpha_2 = 107 \% \quad (P_2^B < 0,75) \quad (\alpha_1 - \alpha_2 < 0,2)$$



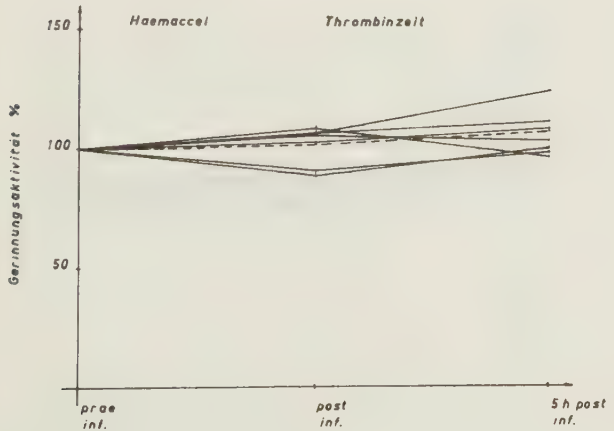
$$\alpha_1 = 99 \% \quad (\sigma_1 = 10,45 \%)$$

$$\alpha_2 = 98 \% \quad (\sigma_2 = 8,1 \%) \quad (\alpha_1 - \alpha_2 \text{ nicht bestimmbar})$$



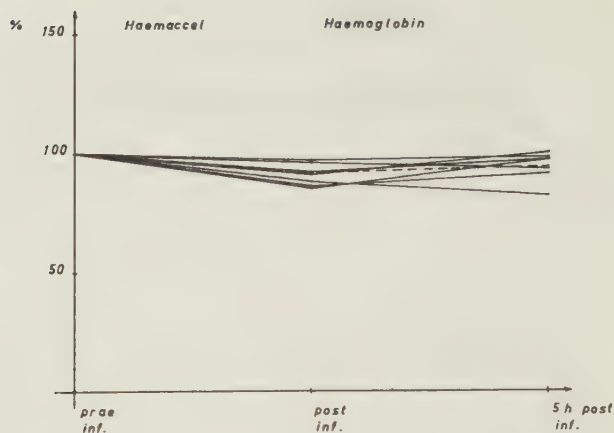
$$\mathcal{L}_1 = 108 \% \quad (P_1 B < 0,35)$$

$$\mathcal{L}_2 = 108 \% \quad (P_2 B < 0,55) \quad (P_{\mathcal{L}_1 - \mathcal{L}_2} \text{ nicht bestimmbar})$$

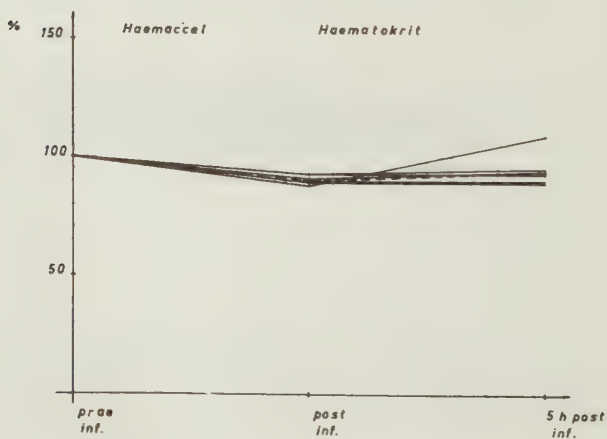


$$\mathcal{L}_1 = 102 \% \quad (\sigma_1 = 7,77 \%)$$

$$\mathcal{L}_2 = 108 \% \quad (\sigma_2 = 10,75 \%) \quad (P_{\mathcal{L}_1 - \mathcal{L}_2} < 0,3)$$

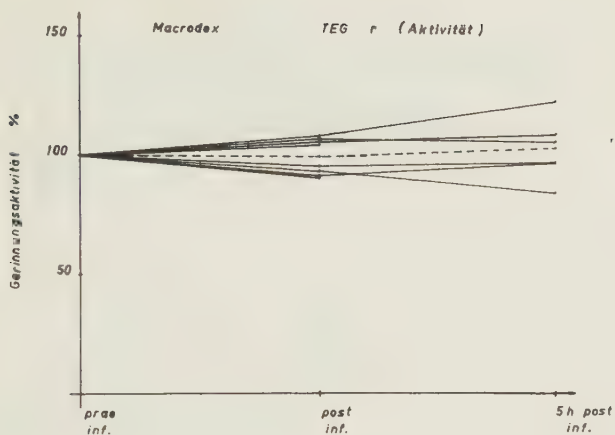


$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 91 \% \quad (P_{1B} < 0,02) \\ \alpha_2 &= 94 \% \quad (P_{2B} < 0,3) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,3) \end{aligned}$$



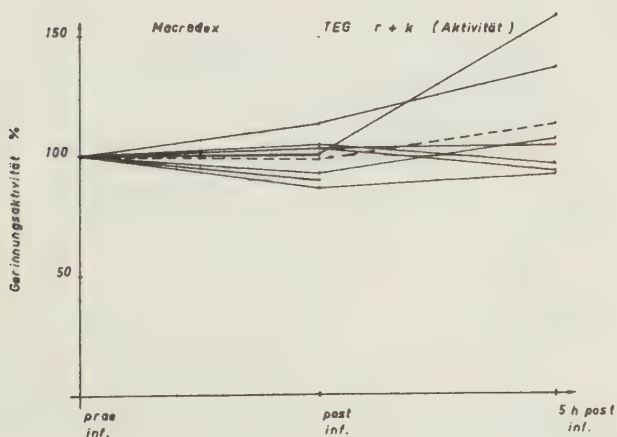
$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 90 \% \quad (P_{1B} < 0,001) \\ \alpha_2 &= 94 \% \quad (P_{2B} < 0,35) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,15) \end{aligned}$$

b) Macrodex



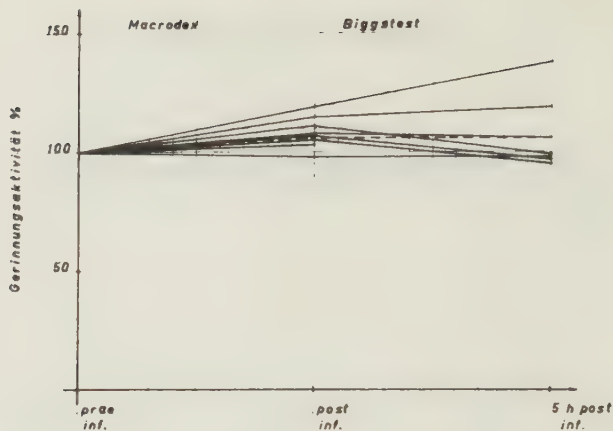
$$\alpha_1 = 100 \% \quad (P_1 B < 0,6)$$

$$\alpha_2 = 104 \% \quad (P_2 B < 0,8) \quad (P_{\alpha_1} - \alpha_2 < 0,45)$$



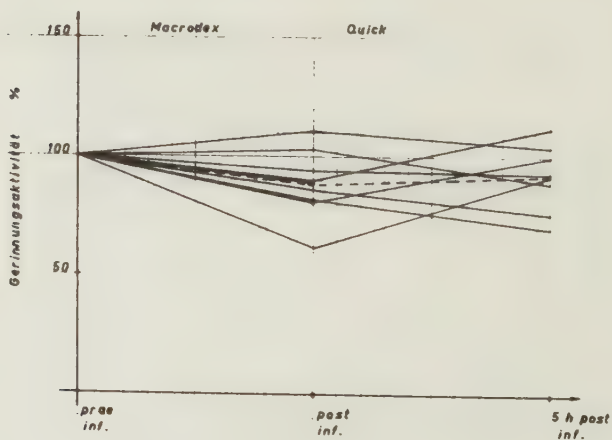
$$\alpha_1 = 99 \% \quad (P_1 B < 0,3)$$

$$\alpha_2 = 114 \% \quad (P_2 B < 0,55) \quad (P_{\alpha_1} - \alpha_2 < 0,15)$$



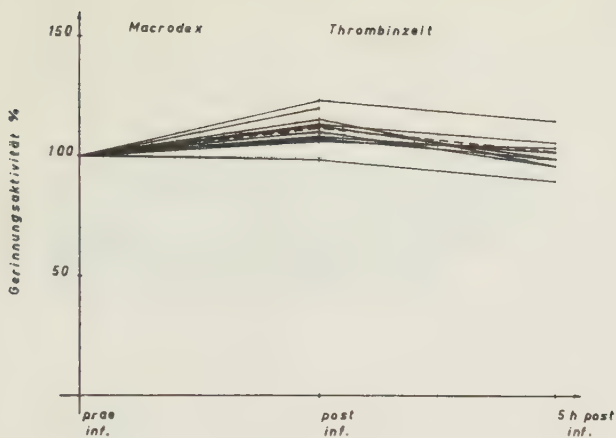
$$\alpha_1 = 106 \% \quad (P_1B < 0,40)$$

$$\alpha_2 = 106 \% \quad (P_2B < 0,65) \quad (P_{\alpha_1} - \alpha_2 \text{ nicht bestimmbar})$$



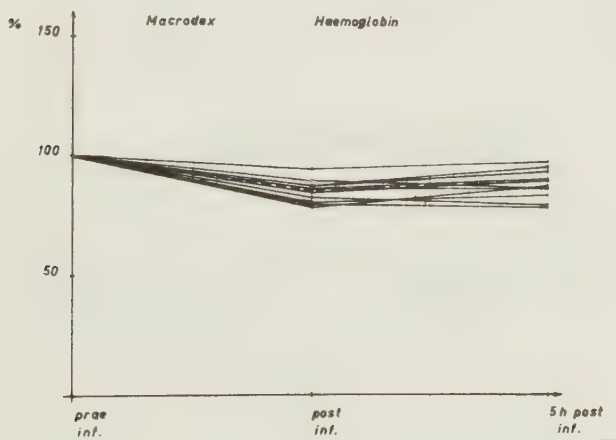
$$\alpha_1 = 89 \% \quad (P_1B < 0,25)$$

$$\alpha_2 = 92 \% \quad (P_2B < 0,45) \quad (P_{\alpha_1} - \alpha_2 \text{ nicht bestimmbar})$$



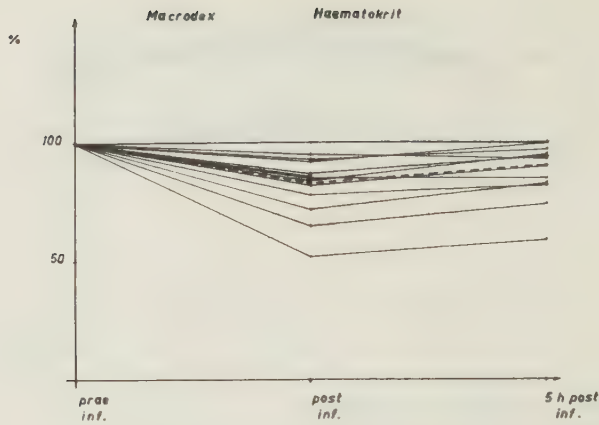
$$\alpha_1 = 112 \% \quad (P_1B < 0,001)$$

$$\alpha_2 = 103 \% \quad (P_2B < 0,45) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,01)$$



$$\alpha_1 = 87 \% \quad (P_1B < 0,01)$$

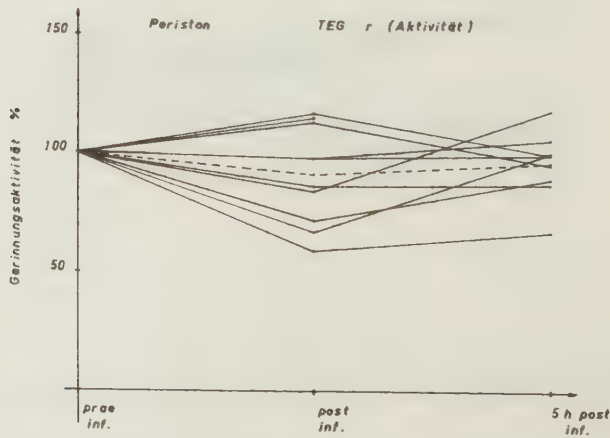
$$\alpha_2 = 90 \% \quad (P_2B < 0,02) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} \text{ nicht bestimmbar})$$



$$\alpha_1 = 84 \% \quad (P_1 B < 0,005)$$

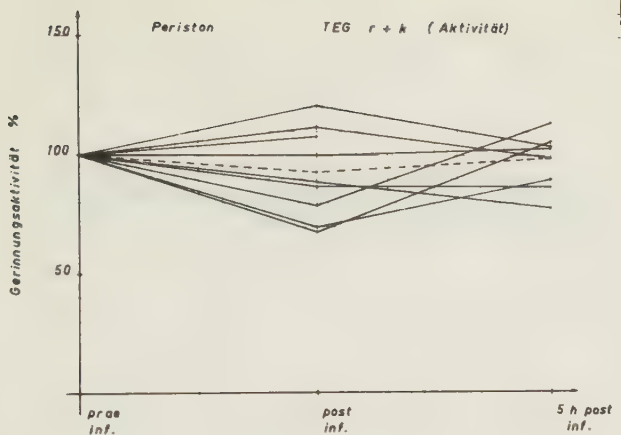
$$\alpha_2 = 90 \% \quad (P_2 B < 0,15) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,15)$$

c) Periston



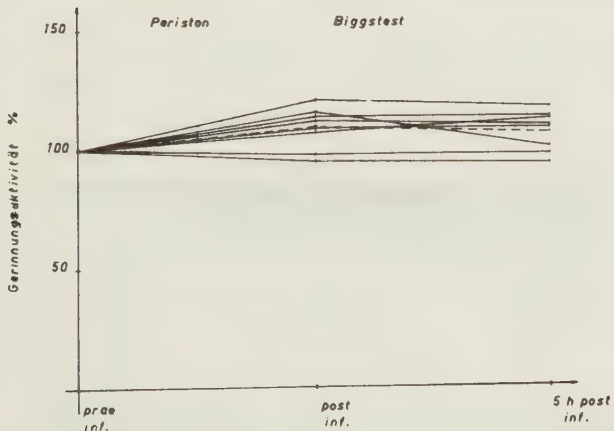
$$\alpha_1 = 91 \% \quad (P_1 B < 0,35)$$

$$\alpha_2 = 96 \% \quad (P_2 B < 0,75) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,55)$$



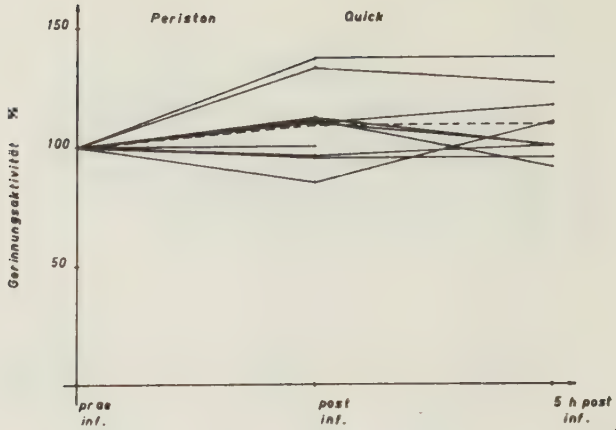
$$\alpha_1 = 93 \% \quad (P_1 B < 0,35)$$

$$\alpha_2 = 99 \% \quad (P_2 B \text{ nicht bestimmbar}) \quad (P_{\alpha_1} - \alpha_2 < 0,40)$$



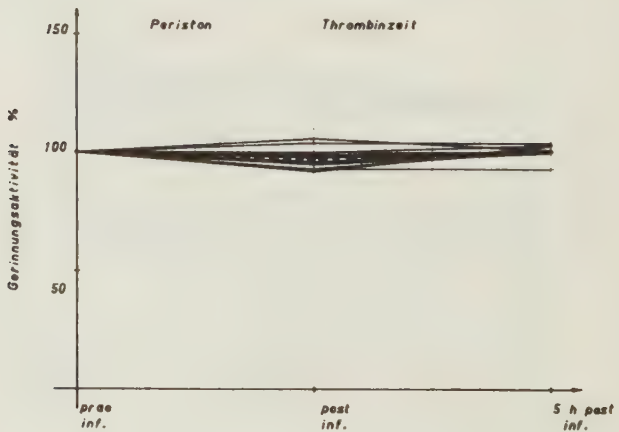
$$\alpha_1 = 109 \% \quad (P_1 B < 0,20)$$

$$\alpha_2 = 107 \% \quad (P_2 B < 0,60) \quad (P_{\alpha_1} - \alpha_2 < 0,65)$$



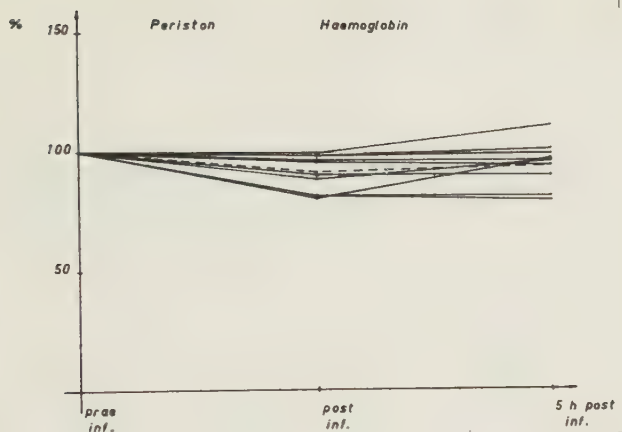
$$\alpha_1 = 109 \% \quad (P_1 B < 0,45)$$

$$\alpha_2 = 109 \% \quad (P_2 B < 0,45) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} \text{ nicht bestimmbar})$$



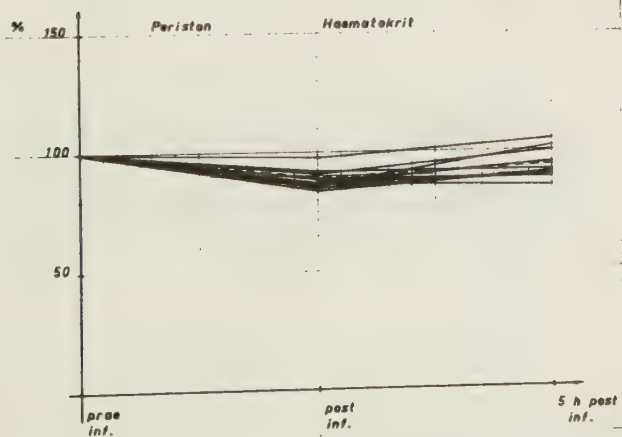
$$\alpha_1 = 98 \% \quad (P_1 B < 0,25)$$

$$\alpha_2 = 100 \% \quad (P_2 B < 0,35) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,40)$$



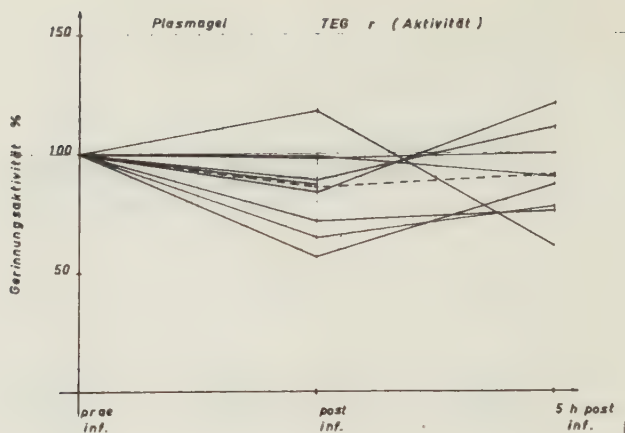
$$\alpha_1 = 92 \% \quad (P_1 B < 0,05)$$

$$\alpha_2 = 95 \% \quad (P_2 B < 0,35) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,45)$$



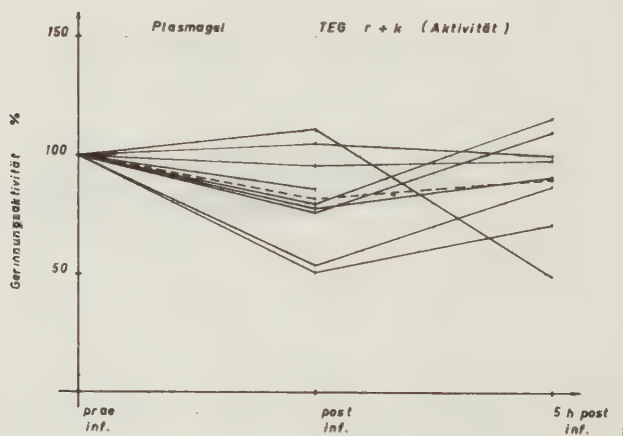
$$\alpha_1 = 89 \% \quad (P_1 B < 0,001)$$

$$\alpha_2 = 94 \% \quad (P_2 B < 0,20) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,10)$$



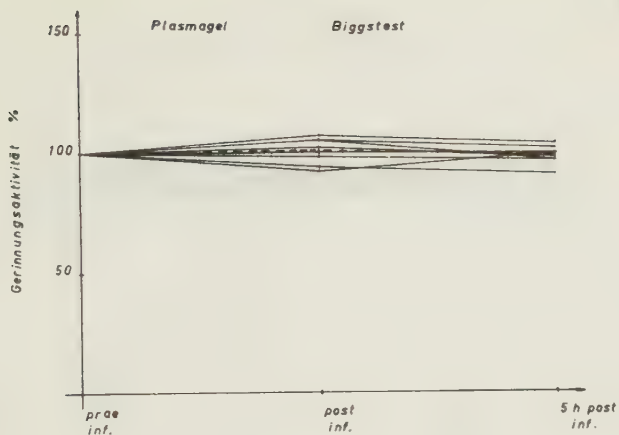
$$\alpha_1 = 86 \% \quad (P_1^B < 0,25)$$

$$\alpha_2 = 91 \% \quad (P_2^B < 0,65) \quad (\alpha_1 - \alpha_2 < 0,60)$$

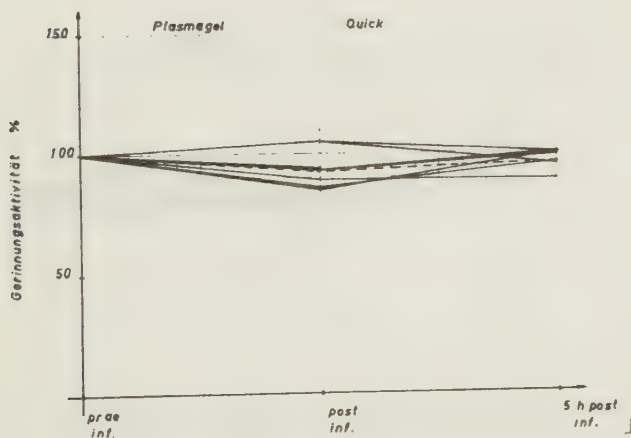


$$\alpha_1 = 82 \% \quad (P_1^B < 0,15)$$

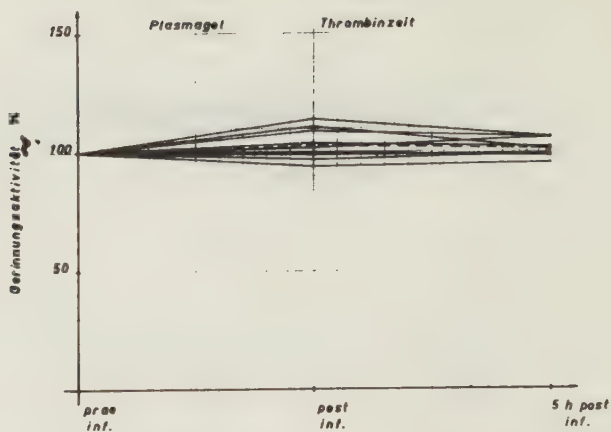
$$\alpha_2 = 90 \% \quad (P_2^B < 0,60) \quad (\alpha_1 - \alpha_2 < 0,45)$$



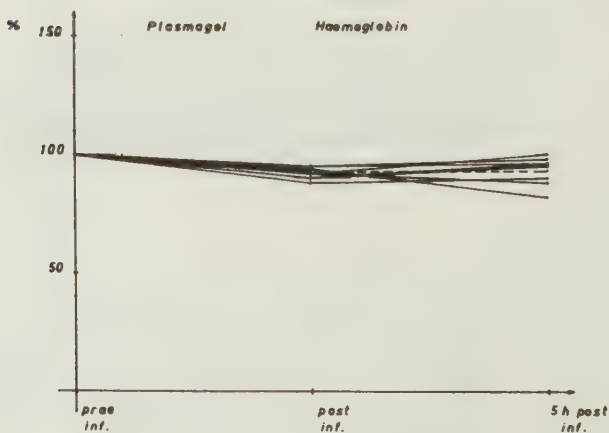
$$\begin{aligned} \mathcal{L}_1 &= 101 \% \quad (\sigma_1 = 5,08 \%) \\ \mathcal{L}_2 &= 100 \% \quad (\sigma_2 = 3,96 \%) \quad (P_{\mathcal{L}_1 - \mathcal{L}_2} \text{ nicht bestimmbar}) \end{aligned}$$



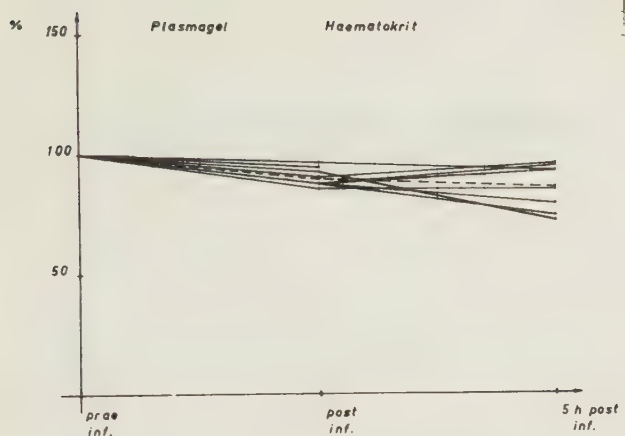
$$\begin{aligned} \mathcal{L}_1 &= 93 \% \quad (P_{1B} < 0,10) \\ \mathcal{L}_2 &= 96 \% \quad (P_{2B} < 0,35) \quad (P_{\mathcal{L}_1 - \mathcal{L}_2} < 0,35) \end{aligned}$$



$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 103 \% \quad (P_{1B} < 0,35) \\ \alpha_2 &= 101 \% \quad (P_{2B} < 0,85) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,45) \end{aligned}$$



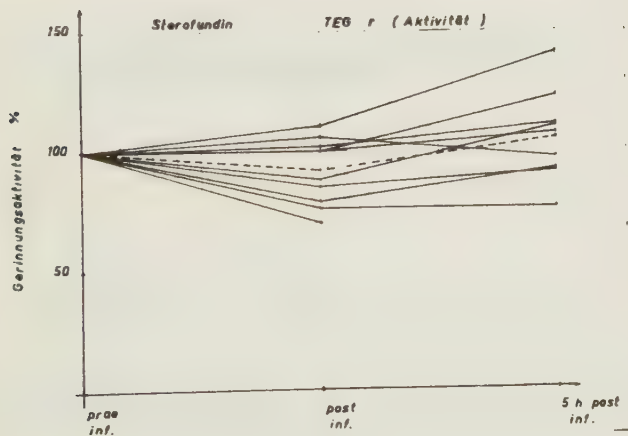
$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 92 \% \quad (P_{1B} < 0,001) \\ \alpha_2 &= 93 \% \quad (P_{2B} < 0,1) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} \text{ nicht bestimmbar}) \end{aligned}$$



$$\alpha_1 = 90 \% \quad (P_1 B < 0,15)$$

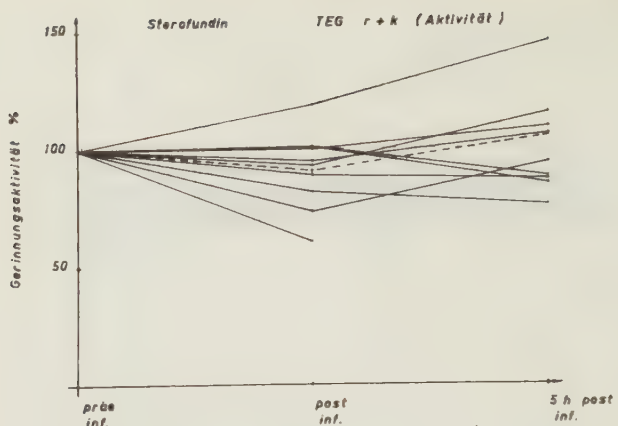
$$\alpha_2 = 87 \% \quad (P_2 B < 0,15)$$

e) Sterofundin



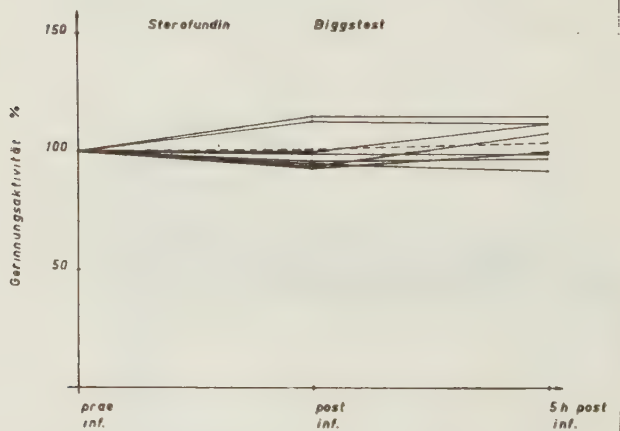
$$\alpha_1 = 92 \% \quad (P_1 B < 0,10)$$

$$\alpha_2 = 105 \% \quad (P_2 B < 0,8) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,55)$$



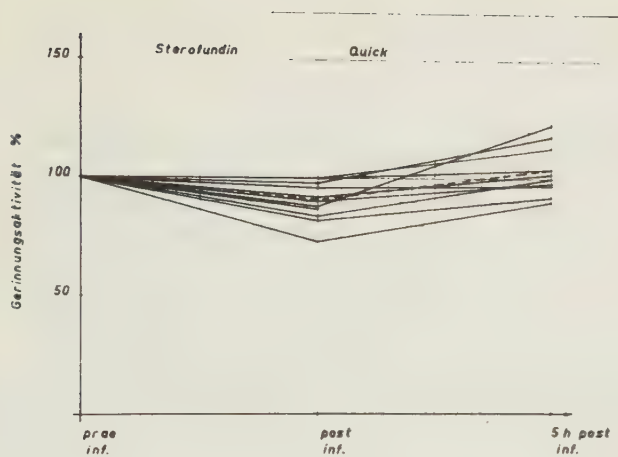
$$\alpha_1 = 91 \% \quad (P_1 B < 0,10)$$

$$\alpha_2 = 105 \% \quad (P_2 B < 0,85) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,15)$$



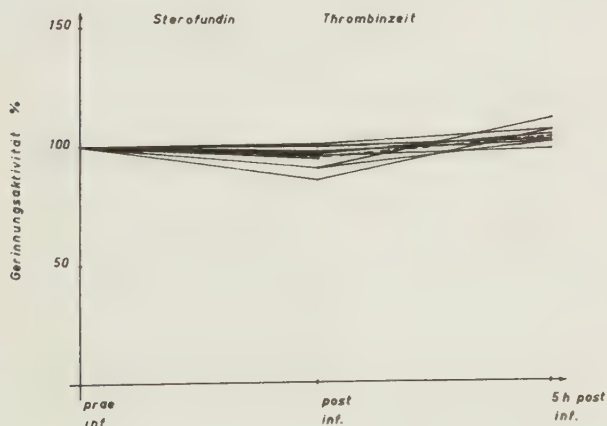
$$\alpha_1 = 101 \% \quad (P_1 B < 0,8)$$

$$\alpha_2 = 104 \% \quad (P_2 B < 0,6) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,5)$$



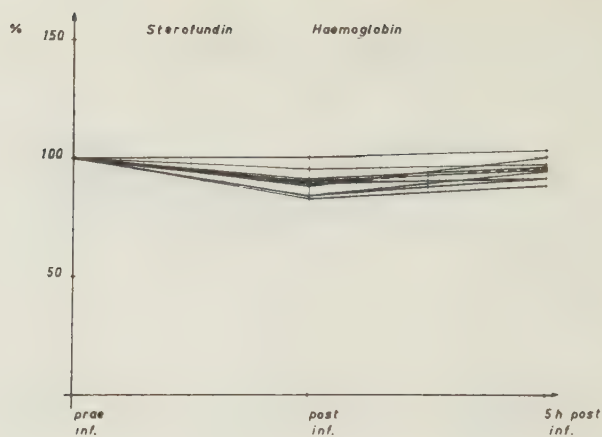
$$\alpha_1 = 90 \% \quad (P_{1B} < 0,001)$$

$$\alpha_2 = 104 \% \quad (P_{2B} < 0,60) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,005)$$

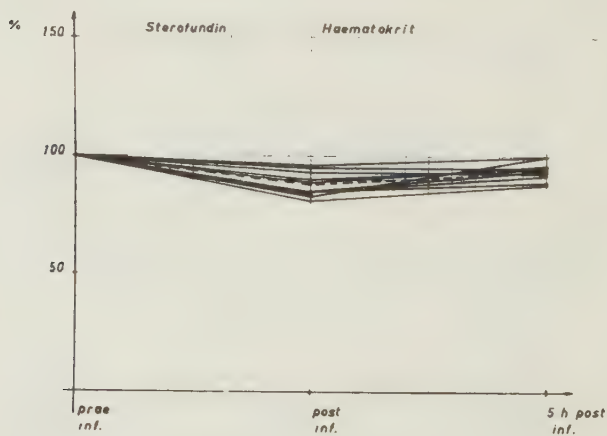


$$\alpha_1 = 96 \% \quad (P_{1B} < 0,001)$$

$$\alpha_2 = 104 \% \quad (P_{2B} < 0,20) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,001)$$



$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 89 \% \quad (P_{1B} < 0,001) \\ \alpha_2 &= 96 \% \quad (P_{2B} < 0,25) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,005) \end{aligned}$$



$$\begin{aligned} \alpha_1 &= 88 \% \quad (P_{1B} < 0,001) \\ \alpha_2 &= 94 \% \quad (P_{2B} < 0,015) \quad (P_{\alpha_1 - \alpha_2} < 0,02) \end{aligned}$$

IV. D i s k u s s i o n

1. Allgemein

Erhöhungen der Gerinnungsaktivität nach Applikation von Plasmaersatzflüssigkeiten können erklärt werden mit dem Zustandekommen einer optimalen Calciumkonzentration, mit dem Gehalt der Lösungen an fibrinoplastischen Substanzen oder mit der Einschwemmung von gerinnungsfördernden Faktoren in die Blutbahn aus den extravasalen Flüssigkeitsdepots.

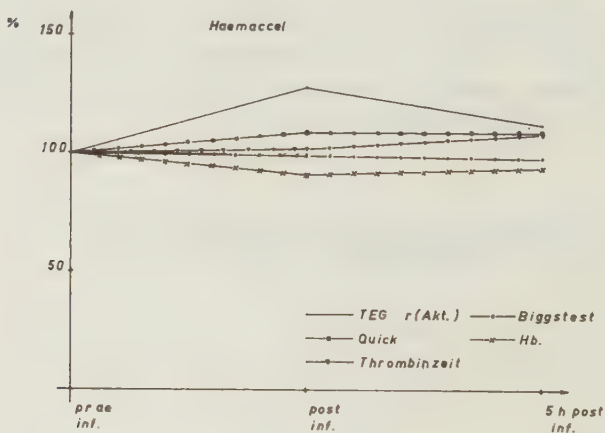
Verminderungen der Gerinnungsaktivität unter dem Einfluß der Infusionslösungen sind mit dem Gehalt der Lösungen an gerinnungshemmenden Faktoren, der Einschwemmung dieser Hemmstoffe aus den Depots in die Blutbahn und mit der Verdünnung des Blutes zu erklären. Außerdem können die Plasmaexpander die Blutgerinnungsfähigkeit über die Verschiebung des Blut-pH beeinflussen.

Die Frage, wie bei den einzelnen Plasmaexpandern die Veränderungen zustande kommen, können wir nur teilweise beantworten, wenn entweder ihre Zusammensetzung Anhaltspunkte gibt oder Voruntersuchungen vorliegen.

2. Diskussion unserer Ergebnisse

a) Haemacel

Wir beobachteten unmittelbar nach Beendigung der Infusion von 1000 ml Haemacel im TEG eine deutliche Zunahme der Gesamtgerinnungsaktivität. Außer im TEG waren noch in der ersten und zweiten Phase geringe Aktivitätssteigerungen zu sehen, die wir mit dem Quicktest und der Thrombinzeit erfaßten. Der Biggstest zeigt keine Veränderung. Für die Verkürzung des TEG ist mit großer Wahrscheinlichkeit der Gehalt an Calciumionen (12,5 mval/l) verantwortlich. Wir erklären uns das Ergebnis damit, daß das Calcium, wie E.DEUTSCH (13, 14) schreibt, nicht stöchiometrisch, sondern nur in einer optimalen Konzentration gerinnungsfördernd wirkt.



Da es nie spontan zur Gerinnung unseres Plasmas kam, sind wir der Ansicht, daß der durch das Haemacel angehobene Calciumspiegel zwar für die Thrombokinasbildung, nicht aber für den ganzen Gerinnungsvorgang ausreicht. Es steht also bereits eine kleine Menge Thrombokinas zur Verfügung und kann direkt nach

dem Recalcifizieren des TEG-Ansatzes wirksam werden. Dadurch wird der Gesamtgerinnungsvorgang verkürzt.

Die Verkürzung der R-Zeit des TEG ist signifikant und deckt sich mit den Befunden von BEDARIDA et al. (3), die nach Gabe von 1000 ml Haemaccel in allen Fällen eine Verkürzung der Recalcifizierungszeit feststellten. Dass die gemessene Veränderung durch die Infusion verursacht wurde, wird durch den Wert fünf Stunden nach Beendigung der Infusion unterstrichen. Die Haemoglobinabnahme ist bis zu diesem Zeitpunkt schon zur Hälfte ausgeglichen, weil bis dahin die Hälfte der Substanz wieder aus dem Kreislauf verschwunden ist (30, 51). Auch die Gerinnungsaktivität ist nur noch halb so groß wie unmittelbar nach Beendigung der Infusion.

CAVAZZA und CATANZARITI (10) stellten nach Haemaccelapplikation eine Verkürzung der Prothrombinzeit fest. EUFINGER und EICHLER (16) fanden im Gegensatz dazu eine Abnahme des Quickwertes. Sie ließen jedoch die 1000 ml Haemaccel in sechzig Minuten einlaufen. Deshalb kann man die Ergebnisse nicht direkt mit unseren vergleichen.

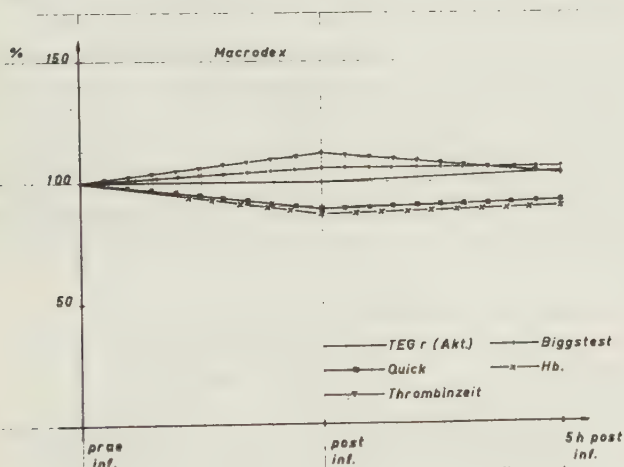
FROESCHLIN (18) hat die Prothrombinzeit und die Gerinnungszeit nach LE-WHITE untersucht und berichtet, eine Störung des Gerinnungsmechanismus sei nicht erkennbar. Zu diesem Ergebnis kommt er, indem er nach Applikation unterschiedlicher Mengen Haemaccels (500 - 1500 ml) die arithmetischen Mittelwerte miteinander vergleicht. Er hat zwar in der Hälfte der Fälle eine Zunahme der Gerinnungsaktivität gemessen, aber die Verlängerungen und Verkürzungen heben sich gegenseitig auf, und so sind die arithmetischen Mittelwerte vor und nach der Infusion trotzdem gleich. Sie sagen jedoch nichts über das tatsächliche Geschehen aus.

HAVERS, V. BORGSTEDE und BREUER (30) haben die Prothrombinzeit und die Antithrombinzeit erst 24 und 72 Stunden nach Beendigung der Infusion untersucht und keine Änderung festgestellt, die außerhalb des Schwankungsbereiches der Methode liegt. Nach

dieser Zeit ist allerdings die unmittelbare Wirkung mit Sicherheit abgeklungen. Die Gerinnungsuntersuchungen dieser Forschungsgruppe dienten auch vorwiegend als Leberfunktionsproben. Einige Autoren beschränken sich auf die Angabe, sie hätten keinen "nennenswerten" Einfluß auf die "Gerinnung" festgestellt ohne über ihre Methoden und Ergebnisse zu berichten.

b) Macrodex

Unmittelbar nach der Infusion von 1000 ml Macrodex zeigt der Mittelwert keine Veränderung der Gesamtgerinnungsaktivität. Die Untersuchung der einzelnen Gerinnungsphasen läßt einen unterschiedlichen Einfluß von Macrodex auf sie erkennen. Die Vorphase und die zweite Phase des Gerinnungsvorganges werden durch Macrodex verkürzt, während die erste Phase verlängert wird. Möglicherweise gleichen sich die beiden gegensätzlichen annähernd gleich starken Wirkungen aus, so daß die Gesamtgerinnung unverändert bleibt.



Fünf Stunden nach Beendigung der Infusion sind der Quickwert noch immer vermindert und der Biggestest erhöht, während die Thrombinaktivität wieder abnimmt. Der Haemoglobingehalt steigt nur um 5 % auf 90 %. Diese Befunde decken sich gut mit den Untersuchungen über die Halbwertszeit, die bei 6 Std. liegt (37). Macrodex enthält nur 5 mval Calcium pro Liter, so daß damit die Veränderungen nicht erklärt werden können. Die Verkürzung der Thrombinzeit und die Verlängerung der Thrombinbildung (Quicktest) durch Dextran in therapeutischen Konzentrationen wurde schon 1951 von LAURELL (46) mit "in-vitro-"

und "in-vivo"-Untersuchungen nachgewiesen. Er reihte Dextran in die Gruppe der fibrinoplastischen Substanzen ein und vermutete schon damals, daß sich die verschiedenen Effekte gegenseitig aufheben. Wir können mit dem TEG heute diese Vermutung unterstützen. Die Verkürzung der Thrombinzeit wurde auch noch von anderen Autoren bestätigt (8, 41, 53, 67). Die Frage, wie der fibrinoplastische Effekt zustande kommt, läßt sich noch nicht eindeutig beantworten, aber die Untersuchungen von VIERECK und KOEHLER (67) weisen auf eine Beteiligung des Heparins im Sinne einer Verminderung seiner Wirkung hin.

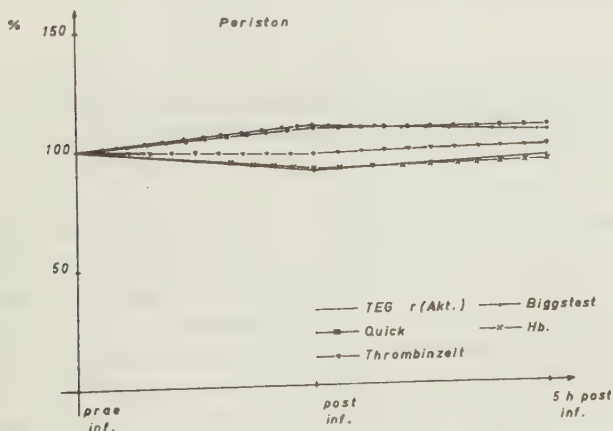
SEEGERS (66) ermittelte 1955 mit Rinderblut, daß Dextran die Threoneaktivität aufheben kann, also auch in den Prothrombinumwandlungsprozess eingreift. Das stimmt mit LAURELLS (46) Befund überein, der eine Verzögerung der Thrombinbildung nach Dextraninfusion feststellte. Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, haben wir die Thrombinbildung mit dem Quicktest erfaßt. Bei der Betrachtung unserer Abbildung fällt der parallele Verlauf der Kurven vom Quicktest und Haemoglobingehalt auf. Wir nehmen deshalb an, daß es sich hierbei um einen Verdünnungseffekt handelt.

In sehr hohen Dosen scheint Macrodex einen Blutstillungsdefekt zu verursachen. 1954 beschrieben CARBONE et al. (9) einen Blutstillungsdefekt nach Dextran. Bei ihren Versuchen gaben sie über sechs Tage täglich 1000 - 1500 ml Dextran und stellten danach eine erhebliche Verlängerung der Blutungszeit und einen geringen Abfall der Prothrombinaktivität und des Fibrinogenspiegels fest. Sie sind der Meinung, daß die erhebliche Verlängerung der Blutungszeit nicht allein mit dem Abfall der Prothrombinaktivität und des Fibrinogenspiegels erklärt werden kann, sondern führen dies auf eine lokale Störung der Haemostase zurück.

c) Periston

Direkt nach der Infusion von 1000 ml Periston konnte von uns keine statistisch gesicherte Veränderung der Gesamtgerinnungsaktivität ermittelt werden. Periston bewirkt eine 10 %ige Aktivitätssteigerung in der Vorphase und in der ersten Phase. Die zweite Phase bleibt unverändert. Der Haemoglobingehalt fällt auf 90 % ab.

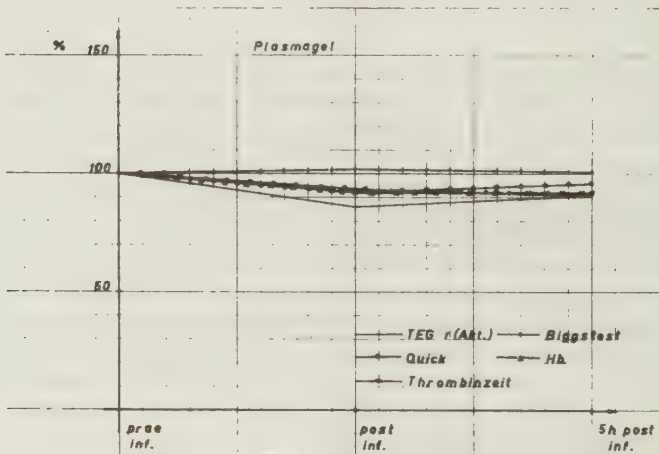
Fünf Stunden nach Beendigung der Infusion bleibt der Quickwert unverändert hoch, während der Wert vom Biggs-test wieder abfällt. Der Haemoglobingehalt steigt wieder auf 95 % an. Der geringe Gehalt an Calciumionen (9 mval/l) und das pH (5 - 6) können sicher nicht für die Aktivitätssteigerung in der ersten und zweiten Phase verantwortlich gemacht werden. Die Aktivitätssteigerung in der Vorphase deckt sich mit der Beobachtung von CHEVALLIER, GUILLOT und FIEHRER (11), die 1949 bei zwei Fällen von spontaner Haemophilieblutung diese mit 500 ml einer 3,5 %igen PVP-Lösung stillen konnten. Ob Periston den Gerinnungsvorgang bei Haemophiliekranken beschleunigt, müßte noch gezielt untersucht werden.



HUMMEL und HALSE (40) stellten unter dem Einfluß von Periston in vitro eine Verlängerung der Recalcifizierungszeit fest. Außerdem liegen die Aussagen von CLERK (2), HECHT und WEESE (32), GUILLOT und FIEHRER (24) und WILDEGANS (69) vor, die keinen Einfluß von PVP auf die Gerinnung feststellten.

d) P l a s m a g e l

Die Infusion von 1000 ml Plasmagel ergab direkt nach ihrer Beendigung eine Verminderung der Gesamtgerinnungsaktivität, des Quickwertes und der Thrombinzeit. Daß die Gesamtgerinnungsaktivität stärker vermindert ist als die Aktivität der mit dem Quicktest und der Thrombinzeit erfaßten Faktoren kann als Summationseffekt gedeutet werden. N a c h f ü n f S t u n d e n normalisierten sich die Veränderungen wieder. Über die Halbwertszeit von Plasmagel liegt keine Arbeit vor. Da es sich wie beim Haemaccel um eine Gelatinelösung handelt, wird die Halbwertszeit bei etwa sechs Stunden liegen.



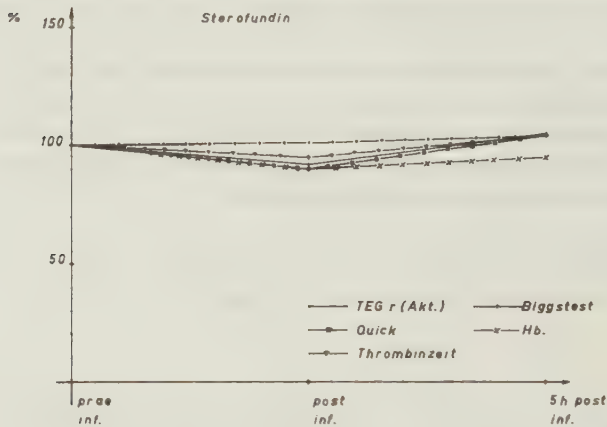
Wir sind der Meinung, daß es sich bei den direkt nach der Infusion gemessenen Veränderungen um einen reinen Verdünnungseffekt handelt, weil erstens die Veränderungen denen nach der Infusion von Sterofundin gleichen und zweitens die Verminderung der Gerinnungsaktivität zu der des Haemoglobins parallel läuft. Der hohe Gehalt an Calciumionen (27 mval/l) spielt hierbei offensichtlich keine Rolle. Diesen uns zunächst paradox erscheinenden Befund können wir uns nur mit der von E. DEUTSCH (13) beschriebenen gerinnungshemmenden Wirkung hoher Calciumkonzentrationen erklären. DEUTSCH gibt nicht an, von welcher Konzentration an Calcium die Gerinnung hemmt. Er schreibt nur, die optimale Konzentration sei 0,0012 bis 0,0015 mol. Die im Schrifttum enthaltenen Beiträge bestätigen unsere Ergebnisse. So fanden HUMMEL und HALSE (40) bei in vitro-Untersuchungen mit menschlichem Oxalatplasma und 2,6 %iger Gelatine (entspricht ungefähr dem Plasmagel) eine Verminderung der Gerinnungsaktivität.

BLUDAU und LENDLE (4) beobachteten bei Kaninchen nach Applikation von Plasmagel eine Verlängerung der Gerinnungszeit (gleich Verminderung der Gerinnungsaktivität).

e) S t e r o f u n d i n

U n m i t t e l b a r nach Beendigung der Infusion von 1000 ml Sterofundin ist die Gesamtgerinnungsaktivität um 10 % vermindert. Die Veränderung zeichnet sich außerdem in der ersten und zweiten Phase ab, während die Vorphase uneinflusst bleibt. F ü n f S t u n d e n s p ä t e r zeigen sämtliche Tests eine fünfprozentige Aktivitätssteigerung. Die Aktivitätsverminderung unmittelbar nach der Infusion ist sicher auf die Verdünnung des Blutes zurückzuführen, und Aktivitätssteigerungen fünf Stunden nach Beendigung der Infusion fassen wir als eine überschießende Gegenregulation des Organismus auf. Wir erklären uns das mit dem Einstrom gerinnungsfördernder Faktoren in die Blutbahn, der erst dann zur Geltung kommt, wenn der größte Teil des Sterofundin die Blutbahn wieder verlassen hat.

In der Literatur findet sich nur die Arbeit von EUFINGER und EICHLER (16), die sich wegen der abweichenden Infusionsgeschwindigkeit nicht direkt mit unserer Arbeit vergleichen läßt. Sie beobachteten, nachdem sie innerhalb von 60 Minuten 1000 ml Sterofundin infundiert hatten, eine Verminderung von Quicktest und Prothrombin um etwa 15 %, Fibrinogen um etwa 20 %, Faktor V und Faktor IX um 10 % und Faktor VIII um 25 %.



Z u s a m m e n f a s s u n g

Es wurde in mehreren Versuchsreihen der Einfluß verschiedener Plasmaersatzflüssigkeiten auf die Blutgerinnungsfähigkeit untersucht. Dabei wurden je 1000 ml Haemaccel, Macrodex, Periston, Plasmagel und Sterofundin an jeweils etwa zehn Patienten getestet. Die Blutentnahmen erfolgten vor, unmittelbar nach und fünf Stunden nach Beendigung der Infusion.

Beim Haemaccel war eine Zunahme der Gesamtgerinnungsaktivität zu verzeichnen, die statistisch gesichert werden konnte.

Bei der Infusion von Macrodex blieb die mit dem Thrombelastographen gemessene Gesamtgerinnungsaktivität unverändert, obwohl Dextran eine fibrinoplastische Substanz ist. Hierbei scheinen sich die gegensätzlichen Wirkungen auf verschiedene Faktoren des Gerinnungssystems gegenseitig aufzuheben.

Unter Peristoninfusion konnte kein statistisch zu sichernder Einfluß auf die Gesamtgerinnungsaktivität festgestellt werden.

Plasmagel und Sterofundin verringern die Gesamtgerinnungsaktivität. Hierbei handelt es sich um einen Verdünnungseffekt, der bei beiden Lösungen fast gleich stark ist.

Die Tatsache, daß mit dem Nachlassen der Blutverdünnung (Haemoglobinwert und Haematokrit) auch der Einfluß auf den Gerinnungsvorgang zurückgeht, läßt darauf schließen, daß es sich bei den gemessenen Veränderungen um eine tatsächliche Wirkung der Plasmaersatzflüssigkeiten auf das Gerinnungssystem handelt.

Man kann abschließend sagen, daß sich zwar Wirkungen einzelner Infusionslösungen auf bestimmte Phasen des Gerinnungsvorganges statistisch sichern lassen, dagegen aber der Einfluß auf die Gesamtgerinnung außer beim Haemaccel sehr gering ist.

Von Seiten des Gerinnungssystems bestehen keine Bedenken gegenüber einer Anwendung der hier getesteten Plasmaersatzflüssigkeiten in einer Menge bis zu 1000 ml. Weitere Untersuchungen, auf die wir hier noch nicht näher eingehen können, weisen darauf hin, daß bei der Infusion grösserer Mengen als 1000 ml erhebliche Störungen des Gerinnungssystems auftreten können.

Für die klinische Anwendung ergibt sich aus unseren Untersuchungen, daß man bei thrombosegefährdeten Patienten mit der Zufuhr von Haemaccel zurückhaltend sein sollte. Muß man mehr als 1000 ml infundieren, so empfiehlt es sich, die verschiedenen Plasmaexpander im Wechsel anzuwenden.

L I T E R A T U R

1. ABERG, BLOOM und HANSSON:
Gastrointestinal-Excretion of Dextran-C,
Acta Physiol Scand. 52, 188 - 194, 1961.
2. AMMON:
Das Vorkommen von Dextranase im menschlichen Gewebe
Enzymologia, Den Haag 25, 245-251, 1963.
3. BEDARIDA, G., CIPOLLI, Pl., MAGRASSI, B., MARIGA, S.:
Experimentelle und klinische Untersuchungen mit einem
Plasmaexpander bei der Substitutionstherapie der zirku-
lierenden Flüssigkeitsmenge
Minerva Anest. 29, 228, 1963.
4. BLUDAU und LENDLE:
Plasmagel als Plasmaersatzflüssigkeit
Melsunger med.-pharm. Mitt. Heft 90.
5. BOHMANSSON, ROSENKVIST u. a.:
Clinical Experiences with Dextran as a Plasma Substitute
Acta chir. Scand. 94, 149-167, 1946.
6. BRINKMANN, E.R. und KELLERSMANN, A.:
Der Schock und seine Behandlung mit dem Plasmaexpander
Haemaccel
Med. Klinik 58, 1074-1077, 1963.
7. BURSON, M., jr., BLOOM, W.L.:
Studies on the Gastrointestinal Excretion of Dextran.
Amer. J. Med. 11, 618, 1951.
8. BURSTEIN, M.:
Substances Fibrinoplastiques et Antifibrinoplastiques
Rev. Haemat. 7, 587, 1952.
9. CARBONE, J.V., FURTH, F.W., SCOTT, R. jr., CROSBY, W.H.:
An haemostatic defekt associated with Dextran infusion
Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 85, 101-103, 1954.
10. CAVAZZA, F., CATANZARITI, G.:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem
neuen Plasmaersatzmittel
Minerva Anest. 29, 421-427, 1963.
11. CHEVALLIER, P.:
Polyvinylpyrrolidon in Haemophilia
Le Sang 20, 94-95, 1949.

12. CLERC, J.L.:
Polyvinylpyrrolidone or Subtosoan for the Treatment
of Haemorrhages
Rev. therapeut. 4, 1948.
13. DEUTSCH, E.:
Gerinnungsphysiologie, Faktor IV (Calcium).
Die thrombembolischen Erkrankungen
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1960, S. 88.
14. DEUTSCH, E.:
Zeitliche und quantitative Aspekte der Gerinnung.
Die thrombembolischen Erkrankungen S. 48.
15. EGLI, H.:
Zur Physiologie der Blutgerinnung
Dtsch. med. Wschr. 84, 2290-2294, 1959.
16. EUFINGER, H. und EICHLER J.:
Schock und Plasmaexpander
Springer 1964, 84-98.
17. FERGUSON, J.:
The action of heparin, serum albumin and salmine
on blood clotting mechanisms
Amer. J. Physiol. 130, 759, 1940.
18. FROESCHLIN, W.:
Schocktherapie mit Haemaccel, einem neuen Plasma-
expander
Dtsch. med. Wschr. 87, 811-819, 1962.
19. GEBELEIN und HEITE, H.-J.:
Statistische Urteilsbildung
Springer 1951, S. 142-144.
20. GEIGY, Documenta Geigy:
Wissenschaftliche Tabellen, 6. Aufl. 1962, S. 32-35.
21. GIOMINI, M.L. und GIANOTTI, P.:
Klinische Prüfung eines neuen Plasmaexpander
Minerva Anest. 29, 364-369, 1963.
22. GRIEM, W., CZOK, G., LANG, K.:
Histologische und physiologische Untersuchungen
an Ratten nach Verabreichung des Plasmaexpanders
Plasmagel
Der Anaesthesist 13, 330-333, 1964.
23. GRUBER, U.F., SIEGRIST, J.:
Der Volumeneffekt verschiedener Plasmaersatzstoffe
Langenb. Arch. klin. Chir. 301, 128-135, 1962.

24. GUILLOT, M. und FIEHRER, A.:
The Effect of Polyvinylpyrrolidon Solution
on the Sedimentation Rate of the Blood
Le Sang 19, 59-61, 1948, zit. PVP General Anilin
and Film Corp. 1951, 43.
25. HANDEL, R.:
Praemedikation und Blutgerinnung
Inauguraldisseration Marburg 1965.
26. HARTERT, H.:
Physiologische und methodische Grundlagen der
Thrombelastographie
Dt. Arch. klin. Med. 199, 284, 1952.
27. HARTERT, H.:
Die Thrombelastographie, eine Methode zur physio-
logischen Analyse des Blutgerinnungsvorganges
Z. f. d. ges. exper. Med. 117, 189, 1951.
28. HARTERT, H.:
Klinische Gerinnungsstudien mit der Thrombelasto-
graphie
Dtsch. Arch. klin. Med. 199, 402, 1952.
29. HASCHER, H. und M.:
Beitrag zur Therapie des Schocks unter besonderer
Berücksichtigung der flüssigen Gelatine als Plasma-
expander
Der Anaesthesist, Bd. 9, H. 7, 236-239, 1960.
30. HAVERS, L., von BORGSTEDE, J. und BREUER, H.:
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit einem
neuen Plasmaexpander (Haemacel)
Dtsch. med. Wschr. 87, 730-737, 1962.
31. HECHT, G.:
Über den Mechanismus der Kollidonausscheidung der
Niere
Therapeutische Berichte 28, 264, 1956.
32. HECHT, G. und WEESE, H.:
Periston, ein neuer Blutflüssigkeitseratz
Münch. med. Wschr. 1, 11, 1943.
33. HEINRICH, H.G.:
Bestimmung der Thromboplastinzeit
Akademie-Verlag, Berlin 65-69, 1962.
34. HENSCHEL, N.F.:
Indikation zur Anwendung von Plasmaexpandern
bei Operationsschock
Bibl. haemat. 11, 139-147, 1960.

35. HEROLD, L. und BRÄUTIGAM, H.H.:
Die Schwangerschaftsnierne unter Peristonbelastung
Ärztl. Forschung 8 II, 145, 1954.
36. HORATZ, K., LANGER, R.:
Probleme der Schockbekämpfung im Verteidigungsfalle
Wehrmed. Mitt. 9, 1963.
37. HOWARD, EBERT, BLOOM und SLOAN:
The present status of Dextran as a Plasmaexpander
Amer. J. Surg. 97, 593-596, 1959.
38. HUMMEL, K. und HALSE, Th.:
Über die Thrombozytenlabilisierung durch polymere
Substanzen zur medizinischen Haemostase
Z. ges. exp. Med. 123, 152-170, 1954.
39. HUMMEL, K. und HALSE, Th.:
Theoretische Grundlagen der blutstillenden Wirkung
von Kolloiden
Klin. Wschr. 29/30, 688-693, 1952.
40. HUMMEL, K. und HALSE, Th.:
Das Problem der spontanen Blutstillung und Wirkungs-
weise der lokalen Haemostyptica
Langenb. Arch. klin. Chir. 269, 1, 1951.
41. JACOBÆUS, U.:
Studies on the Effect of Dextran on the Coagulation
of Blood
Acta med. Scand. 157, 322, 1957.
42. KILLIAN, H.:
Haemaccel, ein neuer Plasmaexpander, zugleich ein
Beitrag zur Steuerung einer Infusion
Med. Klinik 58, 560-566, 1963.
43. KIRCHNER, E.:
Die Behandlung der akuten tonischen Kreislauf-
insuffizienz
Bibl. haemat. 16, 127-133, 1963.
44. KIRCHNER, E.:
Fehler und Gefahren der praeoperativen Kreislauf-
therapie in der Alterschirurgie
298, 131, 1961.
45. KORTH, J. und HEINLEIN, H.:
Funktionelle und morphologische Untersuchungen über
die Wirkung von kolloidalen Blutersatzflüssigkeiten
in besonderer Berücksichtigung des Peristons
Arch. klin. Chir. 205, 230-286, 1943.

46. LAURELL, A.B.:
Influence of Dextran on the conversion of
Fibrinogen to Fibrin
Scand. J. Clin. Labor Invest. 3, 262, 1951.
47. LINDNER, J.:
Morphologische Untersuchung über das Schicksal
von Plasmaexpandern, Schock und Plasmaexpander
Springer-Verlag 23-63, 1964.
48. LOUBATIERES, A.:
Intravenous Injection of PVP produces severe and
prolonged Shock in Dogs
Compt. rend. soc. biol. 142, 1340-1342, 1948.
49. MARGGRAF, W.:
Ursachen unterschiedlicher Schocksituationen in
der Unfallchirurgie und die zu ergreifenden Gegen-
maßnahmen
Der Chirurg 35, Heft 7, 289-295, Juli 1964.
50. MERCK, E., A.G.:
Med.-chem. Untersuchungsmethoden, Verlag Chemie
Weinheim 1962, S. 24-26.
51. MOELLER, J.:
Erfahrungen mit einem Polymerisat aus abgebauter
Gelatine als Plasmaexpander
Pharmakotherapie 1, 131-141, 1963.
52. MOELLER, J. und SYKODES:
Verträglichkeit von Haemaccel unter besonderer Be-
rücksichtigung der Nierenfunktion
Dtsch. med. Wschr. 87, 726-729, 1962.
53. NILSSON, I.M. und EIKEN, O.:
Further Studies of the Effect of Dextran of various
Molecular Weight on the Coagulation Mechanism
Thrombosis et diathesis haemorrhagica 11, 38-50, 1964.
54. OEFF, K.:
Über den Wirkungsmechanismus von kolloidalen Plasma-
ersatzmitteln
Der Anaesthesist 8, 45-55, 1959.
55. REISSIGL, H.:
Zweckmäßige Schockbekämpfung
Med. Welt 2, 232-240, 1964.
56. ROSENFELD, E.L.:
Isutschenie prozessa ensimatitscheskovo rasttscheplenia
dextranow ekstraktami selesenki
Biochemia Moskwa 21, 84-89, 1956.

57. ROSENFELD und LUKOMSKAJA:
Rastscheplenije 1:6 swasei dextrana schiwotnõmi
tkanjami
Biochemia Moskwa 21, 412-415, 1956.
58. SANTI, G. und SAULI, M.:
Plasmaersatzmittel und Schock
Acta Anaest. 19, 431-444, 1963.
59. SCHMIDT-THOME, J. und MAGER, M.:
Zur Chemie von Haemaccel, einem neuen Plasmaexpander
Arzneimittelforschung 12, 378, 1962.
60. SCHMITZ, H.:
Über das Schicksal des Macrodex im Organismus
Klin. Wschr. 23-24, 424-425, 1951.
61. SCHWAIGER, M. und SCHMEISSER, K.:
Zur Infusionstherapie nach Eingriffen am Magen
Der Chirurg 21, 613-615, 1950..
62. SCHWARZKOPF, W.:
Zur Wirkung von Dextran als Plasmaexpander
Z. f. klin. Med. 157, 156-166, 1962.
63. SCHWICK, G.:
Bestimmung der Einphasengerinnungszeit nach Quick
(Thromboplastinzeit)
Laboratoriumsblätter Behringwerke 1, 41-44, 1961.
64. SCHWICK, G.:
Plasmathrombokinasenbildungstest
Laboratoriumsblätter Behringwerke 1, 62-68, 1961.
65. SCHWICK, G.:
Bestimmung der Plasma-Thrombingerinnungszeit
Laboratoriumsblätter Behringwerke 1, 71-73, 1961.
66. SEEGER, W.H., LEWINE, W.G., JOHNSON, S.A.:
Inhibition of prothrombin activation with Dextran
J. Appl. Physiol. 7, 617-620, 1955.
67. VIERECK, J.H. und KÖHLER, V.:
Die Bedeutung lokal angewandter Kolloide für die
Verhütung von Nachblutungen bei der extrapleurale
Pneumolyse
Klin. Wschr. 31, 855-856, 1953.
68. WIEMERS, K.:
Grundlagen und Praxis der Infusionstherapie in der
Chirurgie
Dtsch. med. J. 12, 327-333, 1961.
69. WILDEGANS, H.:
Blood Transfusion and Blood Substitutes
Med. Monatsschrift 1, 329-333, 1947.
70. WULF, K.F.:
Thrombelastographische Untersuchungen der Blutgerinnung
nach chirurgischen Operationen
Inaugural-Dissertation Marburg 1964.

N a c h w o r t

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. M. Schwaiger meinen Dank dafür aussprechen, daß mir in der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg ein Arbeitsplatz zur Verfügung gestellt wurde.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. H. Oehmig und Herrn Dr. K.-H. Müller für die Stellung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch den Firmen Bayer, Behringwerke, Braun-Melsungen und Knoll-A.G. für die Überlassung der Infusionslösungen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in M A R B U R G :

Beckmann	Kessler	Sauer
Berendes	Lang	Schleyer
Braun-Falco	Linneweh	Schmid
Buchholz	Lübbbers	Schmitz
Bücher	Mahr	Schölmerich
Dimroth	v. Manger-König	Schwaiger
Exner	Martini	Seidel
Gedigk	Marx	Siegert
Golenhofen	Maurath	Siess
Hamm	du Mesnil	Staib
Hartmann	Neubauer	Straub
Hensel	Niessing	Streicher
Heuser	Oehme	Voigt
Hildebrandt	Oehmig	Walcher
Hornung	Oksche	Wendt
Huber	Petry	Würterle
Jacob	Salfeld	

in M Ü N C H E N :

Bernsmeier	Knedel
Bodechtel	May
Büngeler	Oberniedermayer
Dontenwill	Semm
Eder	Schink
Eyer	Schwiegk
Eymer	Zenker
Forell	Zickgraf
Georgii	Waidl
Grill	Weber
Herrlich	

LEBENS LAUF

Am 9. Februar 1940 wurde ich als Sohn des Buchhalters Johannes Riedel und seiner Ehefrau Lotte Riedel geb. Richter in Niederfrohna, Kreis Chemnitz, geboren.

Von 1946 bis 1954 besuchte ich in Limbach-Oberfrohna die Grundschule und von 1954 bis 1958 die Oberschule. Dort bestand ich am 5. 7. 1958 die Reifeprüfung der mathematisch-naturwissenschaftlichen Richtung.

Da ich aus politischen Gründen nicht in der S.B.Z. studieren durfte, ging ich am 6. 9. 1958 über Westberlin in die Bundesrepublik.

Zunächst besuchte ich in Gießen einen Sonderkursus für Ost-Abiturienten und bestand am 24. 3. 1959 in der Ricarda-Huch-Schule die Ergänzungsprüfung.

Vom 24. April 1959 bis zum 24. Oktober 1961 studierte ich an der Philipps-Universität Marburg Medizin und bestand dort am 9. 3. 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 2. 8. 1961 die Ärztliche Vorprüfung.

Vom 30. 10. 1961 bis zum 7. 8. 1962 war ich an der Ludwigs-Universität München immatrikuliert. Zu Beginn des Wintersemesters 1962/63 kehrte ich an die Philipps-Universität Marburg zurück. Am 9. März 1965 bestand ich hier die Ärztliche Prüfung.

